

## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-47121

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)2月28日

A 61 K 31/375

A 23 L 1/03

A 61 K 9/16

47/12

// C 07 D 307/62

S  
Z

7475-4C

6977-4B

7624-4C

7624-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全5頁)

⑭ 発明の名称 アスコルビン酸カルシウム造粒物

⑮ 特 願 平2-102643

⑯ 出 願 平2(1990)4月17日

優先権主張 ⑰ 平1(1989)4月18日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 平1-99711

⑳ 発 明 者 大 野 泰 雄 大阪府大阪市淀川区田川3丁目4番15-410号

㉑ 発 明 者 山 下 準 三 大阪府豊中市新千里西町2丁目24番A2-604号

㉒ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号

㉓ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘 外4名

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

アスコルビン酸カルシウム造粒物

## 2. 特許請求の範囲

1) 造粒物10gを100mlの水に溶解することにより得られる水溶液のpHが5.5~7.0となる量の有機固体酸を含有してなるアスコルビン酸カルシウムの造粒物。

2) 有機固体酸が酒石酸である請求項1)記載の造粒物。

3) 造粒物が顆粒である請求項1)記載の造粒物。

## 3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

従来からアスコルビン酸カルシウムは結晶原末として供給され、医薬、食品、畜産(飼料)などの分野において使用されて来た。

アスコルビン酸カルシウムが配合された固形製剤を加工するとき、アスコルビン酸カルシウムに適当な結合剤と水を加えて、顆粒を作る方法がある。

しかし、アスコルビン酸カルシウム結晶原末が白色粉末であるのに対し、得られる顆粒は黄色ないし黄褐色に着色していた。

本発明は、製造中に着色変化を起こさない、アスコルビン酸カルシウム組成物および造粒物の製造法に関する。

従来の技術および発明が解決しようとする課題

アスコルビン酸あるいはその塩を含有する各種顆粒は流動層造粒装置中で流動させながら結合剤を噴霧、造粒あるいは練合装置中で練合しながら結合剤溶液を投入する方法等により製造されている。

ところが、アスコルビン酸カルシウムは、練合装置中で練合しながら結合剤溶液を投入し、造粒する方法や、流動層造粒装置中で流動させながら、結合剤を噴霧造粒する方法のような通常の操作等では着色がおこり、もとの白色のアスコルビン酸カルシウム結晶粉末に比べて黄色になるという問題が生じた。

水溶液中でのアスコルビン酸カルシウムの安定

化法として、チオグリコール酸を含有させる方法が提案されている（米国特許第2,442,461号）。

また、アスコルビン酸カルシウム粉末自体の安定化として、粉末を水添ヒマシ油などで、コーティングする方法が提案されている。

アスコルビン酸カルシウム自体の着色に対する安定性を改良する方法については、フランス特許第1,493,600号に、有機溶媒を含む水性溶液からアスコルビン酸カルシウムを得る方法が開示されている。

しかし、アスコルビン酸カルシウムの造粒物の着色に関する安定性改良については未だ報告されておらず、上記従来法によっては満足できる造粒物は得られていない。

このように、固形剤の形態に製造しても、黄変することなく、アスコルビン酸カルシウム自体も安定であり、且つ、他の薬剤等の成分と容易に配合できるようなアスコルビン酸カルシウムの造粒物が望まれていた。

三塩基性のものなどが用いられる。例えば、一塩基性カルボン酸としてはグリコール酸などが挙げられる。

二塩基性脂肪族カルボン酸としては、たとえば酒石酸、フタル酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、コハク酸などが挙げられる。

三塩基性脂肪族カルボン酸としては無水クエン酸、クエン酸などが挙げられる。

このような脂肪族カルボン酸のうちでも、二および三塩基性脂肪族カルボン酸を用いるのが好ましい。特に、酒石酸が好ましい。

エノール酸としては、たとえばエリスルビン酸やアスコルビン酸などの酸が挙げられる。

造粒物に含有せしめる酸の量は、使用する酸によって適宜選択される。その添加量は本発明の造粒物10gを100mlの水に溶解することにより得られる水溶液のpHが5.5～7.0となるよう決められる。

通常、アスコルビン酸カルシウム自体10gを100mlの水に溶解することにより得られる水溶

#### 課題を解決するための手段

本発明者らは、アスコルビン酸カルシウムの造粒物の着色防止に関して検討を重ねた結果、微量の酸を含有する造粒物とすることにより着色のない極めて安定なアスコルビン酸カルシウム造粒物が得られることを見出し、この知見にもとづき、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は造粒物10gを100mlの水に溶解することにより得られる水溶液のpHが、5.5～7.0となる量の有機固体酸を含有してなるアスコルビン酸カルシウムの造粒物である。

本発明に用いることのできる有機固体酸は、室温下で固体状態の酸である。また、その水に対する溶解度は、少なくとも日本薬局法（第11改正）に定められた“やや溶けにくい”程度の水溶性の酸であるのが好ましい。更に好ましくは、“やや溶けやすい”程度以上に水溶性のものである。

このような有機固体酸としては脂肪族カルボン酸またはエノール酸が好ましく用いられる。

脂肪族カルボン酸としては一塩基性、二塩基性、

液のpHは、その製法によっても多少は変わるが、室温で、約7.2程度である。

アスコルビン酸カルシウムは他の成分と配合されることや、それ自体の安定性から、造粒物のpHを極端に酸性側へシフトさせることは望ましくないことがある。また、該pHが7.0を越えて塩基性側へシフトすると得られる造粒物が黄変し易くなることがある。通常、pHは5.5～7.0、好ましくは5.8～7.0の範囲に設定されることが望ましい。

また、上記のとおり添加量は使用する有機固体酸によって決められるが、例えば、脂肪族カルボン酸またはエノール酸を使用した場合、造粒物全体に対して、0.05%(W/W)以上の範囲、好ましくは0.05～10%の範囲、更に好ましくは0.1～5%の範囲で使用することができる。

本発明のアスコルビン酸カルシウム造粒物を製造するには、例えば次のような方法が挙げられる。

(a) 流動層造粒装置中でアスコルビン酸カルシウムを流動させながら有機固体酸を結合剤溶液に溶

解噴霧造粒する。

(b) 流動造粒装置中にアスコルビン酸カルシウムと有機固体酸を混合流動させ、結合剤溶液を噴霧造粒する。

(c) 練合装置中で結合剤溶液に有機固体酸を溶解し練合造粒する。

(d) 練合装置中でアスコルビン酸カルシウムと有機固体酸を混合しこれに結合剤溶液をふりかけ練合造粒する。

上記の方法のなかでは(a)の方法が好ましいが、上記以外にも通常の造粒方法であれば適用することができる。

本発明の造粒物を製造するには、通常固形製剤に用いることができる結合剤であれば、いかなるものでも使用できる。

特に、好ましくは水溶性結合剤が用いられる。

水溶性結合剤としては、たとえばでんぶん糊、 $\alpha$ 化でんぶん、水溶性セルロース類、水溶性高分子化合物などが挙げられる。

たとえば水溶性セルロース類としては、ヒドロ

以下実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。本実施例に使用した有機固体酸はいずれも、室温で固体であり、水溶性の物質である。

#### [実施例1]

L-アスコルビン酸2kgとヒドロキシプロピルメチルセルロース6kgを水63kgに溶解し、結合剤溶液とする。

流動造粒装置エアロマチックFDS-6(富士産業株式会社製)中でアスコルビン酸カルシウム192kgを流動させ、下記の条件でこれに結合剤溶液を噴霧しながら造粒および乾燥を行い約200kgのアスコルビン酸カルシウム顆粒を得た。

操作条件

給気温度: 90℃

給気量: 70Nm<sup>3</sup>/分

噴霧速度: 1.6ℓ/分

噴霧圧: 3kg/cm<sup>2</sup>

乾燥: 噴霧終了後、約5分間給気した(排気温度が55℃になるまで)。

このものは組成物中、アスコルビン酸カルシウ

キシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロースなどが、水溶性高分子化合物としては、たとえばポリビニルピロリドン、デキストリンなどが挙げられる。

これら結合剤は造粒物全体に対して、0.5～10%(W/W)、好ましくは1～8%、更に好ましくは2～5%の範囲で用いられる。

また、本発明の造粒物は、所望の粒度に造粒することができ、通常、細粒状、顆粒状のものとして使用される。

更に、造粒物には、他の安定化剤や、賦形剤等を含有することもある。

#### 発明の効果

本発明のアスコルビン酸カルシウム造粒物は、その製造中での変色を防止することができ、得られた造粒物は、極めて安定であって黄変などの変質が見られない。

#### 実施例および試験例

ム96%、アスコルビン酸1%およびヒドロキシプロピルメチルセルロース3%を含有する。

また、この造粒物10gを100mlの水に溶解した水溶液のpHは6.1であった。

#### [実施例2]

酒石酸30gとヒドロキシプロピルメチルセルロース270gを水3420gに溶解し、結合剤溶液とする。

流動造粒装置グラットWSG-15(大川原製作所株式会社製)中でアスコルビン酸カルシウム9700gを流動させ、下記の条件でこれに結合剤溶液を噴霧しながら造粒および乾燥を行い約10kgのアスコルビン酸カルシウム顆粒を得た。

操作条件

給気温度: 90℃

噴霧速度: 140ml/分

噴霧圧: 1.0kg/cm<sup>2</sup>

乾燥: 噴霧終了後、約10分間給気した(排気温度が55℃になるまで)。

このものは、組成物中、アスコルビン酸カルシ

ウム9.7%、酒石酸0.3%およびヒドロキシメチルセルロース2.7%を含有する。

また、この造粒物10gを100mlの水に溶解した水溶液のpHは6.1であった。

【実施例3】

L-アスコルビン酸200gとヒドロキシプロピルメチルセルロース300gを水3450gに溶解させ、結合剤溶液とする。

実施例2と同様にして、流動造粒装置中でアスコルビン酸カルシウム9500gを流動させ、これに結合剤溶液を噴霧しながら造粒および乾燥を行い、約10kgのアスコルビン酸顆粒を得た。

このものは組成物中、アスコルビン酸カルシウム95%、L-アスコルビン酸2%およびヒドロキシプロピルメチルセルロース3%を含有する。

また、この造粒物10gを100mlの水に溶解した水溶液のpHは5.7であった。

【実施例4】

酒石酸0.26kgとヒドロキシプロピルメチルセルロース7.47kgを水864に溶解し、結合剤

液とする。

流動造粒装置FDS-6（パウレックス社製）中でアスコルビン酸カルシウム970gを流動させ、下記の条件でこれに結合剤溶液を噴霧しながら造粒および乾燥を行い約1kgのアスコルビン酸カルシウム顆粒を得た。

操作条件

給気温度：90℃

噴霧速度：35ml/分

噴霧圧：1.0kg/cm<sup>2</sup>

乾燥：噴霧終了後、約7分間給気した（排気温度が55℃になるまで）。

このものは、組成物中、アスコルビン酸カルシウム97%(W/W)、酒石酸0.05%およびヒドロキシメチルセルロース2.95%を含有する。

また、この造粒物10gを100mlの水に溶解した水溶液のpHは6.95であった。

【試験例】

実施例1～実施例5で得られたアスコルビン酸カルシウム顆粒の色の变化については光電式色度

溶液とする。

流動造粒装置FDS-6（パウレックス社製）中でアスコルビン酸カルシウム250kgを流動させ、下記の条件でこれに結合剤溶液を噴霧しながら造粒および乾燥を行い約257kgのアスコルビン酸カルシウム顆粒を得た。

操作条件

給気温度：90℃

噴霧速度：1,800l/分

噴霧圧：1.0kg/cm<sup>2</sup>

乾燥：噴霧終了後、約5分間給気した（排気温度が55℃になるまで）。

このものは、組成物中、アスコルビン酸カルシウム97%(W/W)、酒石酸0.1%およびヒドロキシメチルセルロース2.9%を含有する。

また、この造粒物10gを100mlの水に溶解した水溶液のpHは6.7であった。

【実施例5】

酒石酸0.5gとヒドロキシプロピルメチルセルロース29.5gを水320mlに溶解し、結合剤溶

液で黄色度YI値を測定することによって評価を行った。

黄色度(YI)が18以下のとき肉眼で見て色の变化を認めないことが経験的に知られている。

尚、対照としては流動層造粒装置中にアスコルビン酸カルシウムを流動させ結合剤溶液のみを噴霧・造粒・乾燥を行ない10kgのアスコルビン酸カルシウムを得たものを使用した。

これ等の結果を下表に示す。

実施例	黄色度(YI) 製造直後の粉末
1	14.42
2	14.41
3	12.64
4	8.9
5	12.7
対 照	22.15

黄色度(YI)の値は、SM カラーコンピューター（スガ試験機(株)製）色差計を用いて測定した。このYI値は顆粒の黄変度の目安となることから、本発明のアスコルビン酸カルシウム顆粒は著

色の少ない顆粒であることがわかる。

なお、実施例により得られたアスコルビン酸カルシウム顆粒の粒度分布は次の通りである。

メッシュ	篩 上 %					
	18.5	30	42	60	100	140
実施例1	0	5.1%	28.1%	30.0%	21.4%	5.9%
実施例2	0	6.3	22.3	30.1	29.8	6.7
実施例3	0	6.8	31.6	34.8	21.6	3.2
実施例4	0	10.4	17.1	21.9	28.8	8.6

代理人 弁理士 岩 田 弘（ほか4名）